

Aus der Chirurgischen Abteilung
(Leiter: Professor Dr. med. Hermann MATHIS)
der Poliklinik und Klinik für Zahn-, Mund- und
Kieferkrankheiten der Freien Universität Berlin
Direktor: Professor Dr. med., Dr. med. dent. Ewald HARNDT

**KLINISCHE UND
RÖNTGENOLOGISCHE
UNTERSUCHUNGEN DES ZAHN-,
MUND- UND KIEFERSYSTEMS AN
DYSMELIEN**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Margrit Edeling
aus Erfurt

1964
=

Druck:
ERNST-REUTER-GESELLSCHAFT
der Förderer und Freunde der Freien Universität Berlin e.V.
DISSERTATIONS-DRUCKSTELLE
1 Berlin 33, Garystr. 45

Aus der Chirurgischen Abteilung
(Leiter: Professor Dr. med. Hermann MATHIS)
der Poliklinik und Klinik für Zahn-, Mund- und
Kieferkrankheiten der Freien Universität Berlin
Direktor: Professor Dr. med., Dr. med. dent. Ewald HARNDT

KLINISCHE UND RÖNTGENOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN DES ZAHN-, MUND- UND KIEFERSYSTEMS AN DYSMELIEN

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Margrit Edeling
aus Erfurt

Dekan: Professor Dr. med. H. GASTEIGER
Referent: Professor Dr. med: H. MATHIS
Korreferent: Professor Dr. med. H. OESER



**Gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Freien Universität Berlin**

Promoviert am: 29.4.64

Inhaltsverzeichnis

Seite

EINLEITUNG

1

I. HAUPTTEIL - MISSBILDUNGEN- ÄTIOLOGIE, GENESE UND FORMEN

1. Definition einer Mißbildung 2
2. Ursachen von Mißbildungen 4
3. Formen verschiedener Extremitätenmiß-
bildungen 5
4. Thalidomid als eventuell auslösende
Noxe für Dysmelien 8

II. DIE ZEITLICHEN FAKTOREN DER ENTWICKLUNG

14

1. Entwicklung der Gliedmaßen 15
2. " des Gesichts-u. Kauschädels 16
3. " der Zähne 17
4. Der Zahndurchbruch 19

III. EIGENE UNTERSUCHUNGEN UND ERGEBNISSE

1. Klinische und röntgenologische Unter-
suchungen 21
- 2a. Ergebnisse-Tabelle 22
- 2b. Sonderfälle mit Krankengeschichte 25
3. Diskussion und Besprechung der Ergebnisse 41

IV. ZUSAMMENFASSUNG

43

V. LITERATURVERZEICHNIS

44

E I N L E I T U N G

=====

Das Problem der Mißbildungen im Zahn- und Kieferbereich und ihre frühzeitige Erkennung ist für den Arzt und Zahnarzt von nicht zu unterschätzender Bedeutung. Im Folgenden soll dargestellt werden, ob bei Kindern mit bestimmten, schweren Extremitätenmißbildungen (Amelie, Peramelie, Phokomelie, Ektromelie), für die von verschiedener Seite Thalidomid verantwortlich gemacht wird, auch im Zahn-, Mund- und Kieferbereich Normabweichungen auftreten.

Auf Anregung des Herrn Professor Dr.med.H. M A T H I S konnte ich nach dankenswerter Überlassung des Themas anhand eines relativ größeren Klinikmaterials der Orthopädischen Klinik und Poliklinik der Freien Universität im Oskar-Helene-Heim in Berlin-Dahlem 19 Fälle mit dem sog. "Dysmelie-Syndrom" untersuchen. Dabei haben wir uns jedoch lediglich auf die Dysmelien beschränkt, wo Thalidomideinnahme in der Schwangerschaftsanamnese als erwiesen gilt.

I. MISSBILDUNGEN - ÄTIOLOGIE,

GENESE UND FORMEN

1. Definition einer Mißbildung

Unter Mißbildungen versteht man nach O T T O (29) angeborene Abweichungen von der normalen intrauterinen Formentwicklung. Er bezeichnet Störungen mit ihrem Angriffspunkt vor der Befruchtung als Genopathien und Folgen einer Schädigung nach der Befruchtung als Embryopathien. S C H E L I O N G und P F E I F F E R (34) betrachten die Mißbildung als "strukturelle Änderung eines Organs, die zugleich mit einer Einschränkung der Funktion einhergeht und durch eine Hemmung oder Störung der embryonalen Differenzierung entstanden ist."

2. Ursachen von Mißbildungen

Bei ätiologischen Untersuchungen von angeborenen Mißbildungen setzt D E G E N H A R D T (2) eine sorgfältige Einarbeitung in die morphologischen Gegebenheiten und entwicklungsphysiologischen Gesetzmäßigkeiten vor allem der frühembryonalen Entwicklungsstufen voraus. Er führt L E H M A N N an, nach welchem frühembryonale Entwicklungsentgleisungen auf einige wenige Reaktionen der formbildenden Blasteme zurückzuführen sind, z.B. "kann eine Entgleisung des Induktions- und Determinationsgeschehens im Zusammenwirken zwischen Aktions- und Reaktionssystemen eintreten; andererseits kann die Herabsetzung der Zellzahl eines Blastems die nachfolgenden Realisationsstufen einer Organanlage beeinträchtigen - es kann eine Hemmung der Topogenese eines Organsystems oder einer Organanlage vorliegen, oder es tritt eine sekundäre Degeneration ursprünglich normal angelegter Systeme in Erscheinung." (L E H M A N N zitiert nach D E G E N H A R D T (2))

Nach W E G E R L E (41) kommen genetische Faktoren als alleinige Ursache der Mißbildungshäufung nicht in Frage. Er denkt dabei an peristatische Faktoren mit teratogener Wirkung, wie Virusinfekte, Vitaminmangel, Vitamin-A-Überdosierung, schwere Hyperemesis, extremes Gebäralter der Mutter, CO-Vergiftung, Ultraschall, ionisierte Strahlung u.a. Als teratogene Noxen wären zu erwähnen: mitosehemmende Substanzen (z.B. Triäthylennmelanin, Myleran, Lost, Endoxan.), Coffein, CoCaïn, Aminopterin, Abortiva, (Chinin, Secale, Drastica u.a.) Antibiotica, Cortison und Stress-Situationen.

W E G E R L E (41) sieht in einem oft nur stundenlangen Einwirken dieser Faktoren die Erzeugung einer Mißbildung.

Ursachen von Mißbildungen liegen nach S C H E L L O N G und P F E I F F E R (34) entweder in einer pathologisch veränderten Erbanlage oder in einer von der Umwelt einwirkenden Noxe, die in die sensible Phase der Organentwicklung eingreift.

Sie führen folgende Tabelle an:

"Ursachen von Mißbildungen

I. Genetische Faktoren

- a) Pathologische Erbanlagen
- b) Chromosomenanomalien

II. Exogene Faktoren

- a). Pränatale Infektionen
- b) Ionisierende Strahlen
- c) Hormone
- d) Chemische Noxen
- e) Sauerstoffmangel
- f). Nährstoffmangel

- g). Vitaminmangel
- h). Hyperthermie
- i) Mechanische Faktoren
- k) Unbekannte Faktoren"

Auch O T T O (29) ist der Ansicht. "daß die intrauterine Entwicklung keineswegs so unberührt von äußeren Schädigungsmöglichkeiten abläuft, wie man es früher angenommen hat." Er möchte in dieser Hinsicht P F A U N D L E R (zitiert nach O T T O) recht geben, der vor vielen Jahren schon sagte, daß man bei der Geburt den risikvollsten Teil des Daseins bereits erfolgreich hinter sich hat.

3. Formen verschiedener Extremitätenmißbildungen

Mannigfaltig wie die Ursachen sind auch die Formen der verschiedenen Mißbildungstypen, wie sie nicht nur in letzter Zeit, sondern auch schon früher aufgetreten sind. Im Handbuch S C H W A L B E S "Morphologie der Mißbildungen des Menschen und der Tiere" werden schon die verschiedenen Arten von Extremitätenfehlbildungen aufgezeichnet.

G R U B E R (5) führt zunächst Gliedmaßenfehler an, die auf plazentarer Beeinträchtigung beruhen und in der Folge Formen von Hypoplasie, Mikromelie, Phokomelie, Amelie und Peromelie.

J E N T S C H U R A , M A R Q U A R D T und R U D E L (10) zitieren L I N D E M A N N, der eine klare Abgrenzung der verschiedenen Gliedmaßenmißbildungen angegeben hat, die im wesentlichen auf den Definitionen von Gg.B. G R U B E R (5) beruhen
a.) Man spricht von Amelie, wenn die ganzen Gliedmaßen fehlen.

Der angrenzende Schultergürtel ist dabei meistens unterentwickelt.

b) Die Peromelie entspricht einer Amputation, wobei ein querer oder konisch zulaufender Stumpf vorhanden ist.

c) Als Phokomelie wird die sogenannte Robbengliedrigkeit bezeichnet. Durch das Fehlen von Ober- und Unterarm setzen die Händchen unmittelbar an der Schulter an und sind meist verkümmert.

d) Die Ektromelien sind die größte Gruppe von angeborenen Arm- mißbildungen und zugleich auch die mannigfaltigste in ihrem Erscheinungsbild. Es handelt sich dabei um Hypoplasien oder Aplasien einzelner oder mehrerer Röhrenknochen. L I N D E M A N N (zitiert nach J E N T S C H U R A , M A R Q U A R D T u. R U D E L (10) nennt sie auch axiale Hypo- oder Aplasien.

Numerische Anomalien des Handskelettes stellen nach S C H M I D und M O L L (35) stets Strahlenfehlbildungen dar, die in ihrer letzten Ursache bis ins Stadium der Ursegmente zurückgehen. Sie sind entweder erblich, oder sie treten als sporadische Spontanmutationen auf.

Syndaktylien, d.h. Strahlenverschmelzungen, und Ektrodaktylien, d.h. Spaltbildungen, sind ebenfalls formative Abweichungen von der normalen Strahlendifferenzierung. Diese Fehlbildungen fallen zeitlich in die ersten Embryonalwochen.

S C H M I D und M O L L (35) weisen besonders auf die diagnostische Bedeutung des Handskelettes als teratologisches Studienobjekt hin, da der Ablauf der Handskelettentwicklung im Embryonalleben ziemlich gut bekannt ist. Die wesentlichsten teratogenetischen Vorgänge fallen nach ihrer Meinung beim Menschen in die 3.-6. Embryonalwoche, falls sie nicht schon vorher im Keimplasma selbst fixiert sind.

Es ist besonders das Verdienst M Ü L L E R S (27) auf den in gewissem Sinne einheitlichen Charakter der numerischen Schwankungen, welche zur Poly- und Oligodaktylie führen, hingewiesen zu haben.

Nach W E R T H E M A N N (43) nimmt die Polydaktylie unter den Mehrfachbildungen der Extremitäten die erste Stelle ein und kommt meist randständig, selten an den Binnenstrahlen vor. Rückläufige Schwankungen der Extremitäten sind dagegen weniger häufig zur Beobachtung gekommen.

Defekte langer Röhrenknochen an Vorderarm und Unterschenkel werden ebenfalls beschrieben, dabei sind diejenigen des Radius und der Fibula ungleich häufiger als diejenigen der Ulna und Tibia.

Der Formenkreis der Femurdefekte erscheint mannigfaltiger, als die entsprechende Mißbildungsgruppe der oberen Extremitäten.

Aber auch Rückbildungen höheren und höchsten Grades werden von W E R T H E M A N N (43) aufgeführt. Der Ausdruck "Phokomelie" (Robbengliedrigkeit) ist als eine rein äußerlich beschreibende Bezeichnung anzusehen und besagt, daß die Gliedmaßen einer solchen Mißbildung das Aussehen von Flossen eines Seehundes haben.

Das Hauptmerkmal der Peromelie ist die sogenannte Stummelbildung, die auch als Hemimelie bezeichnet wird.

Unter dem Begriff der Amelie werden alle jene Fälle angeführt, bei denen mehrere oder alle Glieder vollständig fehlen und auch der Schultergürtel bzw. das Becken fehlt. Gleichzeitige Fehlbildungen des Gesichtes sind dabei nicht selten beobachtet worden. Aus diesen Aufzeichnungen ist zu entnehmen, daß die Mißbildungen schon immer und in den verschiedensten Formen aufgetreten sind. Dabei ist jedoch zu erwähnen, daß in all diesen Aufzeichnungen nie von einer sogenannten "epidemieartigen Häufung auftretender Mißbildungen" (S C H E L L O N G und P F E I F F E R (34) oder sogar von einer "Epidemie" mit geographischer Begrenzung (M A N N (20) die Rede ist.

In der Bundesrepublik konnte im Jahre 1961 eine Zunahme bestimmter Mißbildungsformen beobachtet werden. Da es sich um ein zwar variables, aber doch einheitliches Syndrom zu handeln schien, das offenbar um das Vielfache der früheren Häufigkeit ähnlicher Fälle zugenommen hatte, war von vornherein mit großer Wahrscheinlichkeit anzunehmen, daß nur eine einzige Ursache verantwortlich sein könne.

4. Thalidomid als eventuell auslösende Noxe für Dysmelien

Ende des Jahres 1961 äußerte L E N Z auf einer Tagung der Rheinisch-Westfälischen Kinderärztereinigung in Düsseldorf den Verdacht, daß der neue Typ von Extremitätenmißbildungen auf teratogene Nebenwirkungen des Thalidomid zurückzuführen sei. " An der ursächlichen Bedeutung des Thalidomid für diese Embryopathien ist kein vernünftiger Zweifel möglich." (L E N Z (16))

Zur etwa gleichen Zeit wurde auch von Mc- B R I D E (22) in Australien dieselbe Vermutung ausgesprochen; er hatte das Präparat verordnet und 6 Mißbildungen beobachten können. Rund ein Jahr später berichtete dann W I L D E M A N N (44) über eine erschreckende Zunahme dieses Mißbildungstyps. Auch von S P E I R S (38) aus Schottland, S M I T H E L L S (36) in Liverpool und aus verschiedenen anderen Ländern, z.B. Schweden und Kanada, wurden ähnliche Fälle gemeldet.

Diese Mißbildungstypen werden als Dysmelien bezeichnet, wobei es sich vorwiegend um Entwicklungsstörungen der Extremitäten handeln soll. Dazu gehören die Formen der Anelie (Fehlen der Extremitäten), Phokomelie (verkümmerte Extremität mit " Robbenhänden") und Peromelie (amputationsähnliche Stummel Extremität), wie sie von W I L B R A N D T (45) aufgeführt werden. Aber auch Normabweichungen des Horzens, des Auges und des Ohres, sowie Atresien und Stenosen im Bereich des Magendarmkanals und des Urogenitalsystems lagen vor, fern r waren kapilläre Hämangiome im Gesicht zu finden. S C H E L L E R S und F R A I N E R (34) betrachten diese Hämangiome als geradezu spezifisch für die Thalidomid-Embryopathie. Sie beschreiben sie als unregelmäßig begrenzte, rot gefärbte Bezirke, die auf der Oberlippe und Nasenspitze besonders ausgeprägt sind und sich zum Teil auch auf Stirn und Augenlider erstrecken. Durch die abgeflachte Nasenspitze und dem etwas weiten Augenabstand erhalten die Kinder nach Angaben der Autoren

einen charakteristischen Gesichtsausdruck. Diese Hämangiome haben Ähnlichkeit mit den als sog. Storchenbiss auftretenden capillären Gefäßerweiterungen im Bereich der Stirn und an den Oberlidern, wo sie nicht selten beobachtet werden konnten. Nach den bisherigen Erfahrungen verschwinden die bei Dysmeliefällen auftretenden Hämangiome nach etwa 1 bis 2 Jahren.

Aber auch Defekte des äußeren Ohres sind in erhöhtem Maße registriert worden. Nach S C H E L L O N G und P F E I F F E R (34) erstrecken sich die Mißbildungen des äußeren Ohres von leichten Graden einer mangelhaften Faltung der Ohrmuschel oder eines tiefen Ansatzes bis zu einem völligen Fehlen einer oder beider Ohrmuscheln. Die Hörfunktion dieser Kinder ist durch die mangelhafte Schalleitung beeinträchtigt. P F E I F F E R und N E S S E L (32) geben in einer Tabelle die rapide Zunahme von Ohrmißbildungen bei Kindern ohne Extremitätenmißbildungen von 1958 bis 1962 wieder. " 12 der 32 untersuchten Kinder hatten einseitige Fazialislähmung, 5 Mißbildungen des Herzens, teilweise mit weiteren inneren Mißbildungen. Gleichzeitige Mißbildungen des Herzens und der Ohren sind außerordentlich selten. Es ist anzunehmen, daß die Ausbildung des Ohres der letzte durch Thalidomid störbare embryonale Prozeß ist." (aus "Therapeutische Briefe", vom Febr. 1963 von Fa. Grüenthal)

"Lippen-Kiefer-Gaumenspalten gehören nicht mit zum Schädigungsmuster der Thalidomid-Embryopathie. Sie kommen nicht häufiger vor, als normalerweise zu erwarten wäre. Über die Zahnentwicklung liegen noch keine systematischen Untersuchungen vor, da die Kinder noch zu jung sind. Nach den bisherigen Anhaltspunkten scheinen jedoch keine Anodontien, Hypodontien oder Abweichungen der Zahnform im Milchgebiß zu bestehen." (S C H E L L O N G und P F E I F F E R) (34)

Aus dem Kariesforschungsinstitut an der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz berichtet H E R R M A N N (6) über die Einwir-

kung der pathologischen Gravidität auf das kindliche Gebiß und geht dabei auch näher auf die "Thalidomid-Embryopathie" ein. Er gibt an, daß zur Zeit noch Untersuchungen darüber angestellt werden, ob das Milchgebiß bei diesen Kindern stärker kariös ist als bei gleichaltrigen. Das könnte nach seiner Ansicht der Fall sein, wenn auf Grund innerer Organmißbildungen der Mineralstoffwechsel in Mitleidenschaft gezogen wurde. Auch H E R R M A N N (6) hat noch keine Berichte in der Literatur darüber finden können. Er erwähnt lediglich einen Fall eines "Contergan-Kindes", das ohne Arme geboren wurde und der Mainzer Universitätsklinik wegen eines stark zerstörten Milchgebisses überwiesen wurde, deutet jedoch gleichzeitig an, daß dieser Fall natürlich nichts beweist.

Aus all diesen Angaben ist zu entnehmen, daß das dem Thalidomid zugeschriebene Mißbildungssyndrom, welches auch als Wiedemannsyndrom bezeichnet wird, klar umrissen erscheint.

Thalidomid hieß ursprünglich "K 17" und war im Mai 1954 zum Patent angemeldet worden. Es kam im Oktober 1957 als Contergan auf den Markt. Die Verbindung war zunächst von der Firma Grünenthal selbst und auch in den Laboratorien zweier Lizenzpartner der Distillers Company in England und der Merrell in Amerika geprüft worden. In einer Reihe von Tests im Tierversuch war es voll wirksam. Es handelt sich dabei um das barbitur-säurefreie Präparat Thalidomid (Phthalimido-glutarsäure-imid), bei dem außer einer oft obstipierenden Wirkung und allergischen Reaktionen der Haut keine größeren Nebenwirkungen beobachtet werden konnten. Auffallend war die geringe Toxizität, sodaß es auch für ältere Patienten und Kinder, die keine Barbiturate vertragen, das ideale Sedativum darstellte.

In seiner chemischen Struktur zeigt das Thalidomid lockere Be-

ziehungen zu den Barbituraten, nähere Beziehungen zu derjenigen des Doriden. Vom letzteren sind allerdings noch keine teratogenen Wirkungen beobachtet worden; " so muß die verantwortliche chemische Struktur offenbar in einem Molekülteil liegen, der sich von der Doridenstruktur unterscheidet," (W I L - B R A N D T) (45).

Bis zur Klärung der aufgeworfenen Fragen wurden sofort alle thalidomidhaltigen Arzneimittel von den Herstellerfirmen aus dem Handel gezogen. Es wurden und werden ständig Tierversuche gemacht, um festzustellen, inwieweit Thalidomid teratogene Wirkungen zeigt.

S T A E M M L E R (39) machte Versuche an weißen Wistaratten, bei denen die tragenden Weibchen vom ersten oder fünften Tag an mit Dosen von 100 mg/kg oral behandelt wurden. Es ergab sich keine Zunahme der Abortus und keine Mißbildungen.

G I R O U D (3) konnte dagegen nicht nur an Kaninchen sondern auch an Mäusen Mißbildungen erzeugen, die aber nur teilweise dem beim Menschen beobachteten Typ entsprachen. Versuche bei Mäusen verliefen bei M I S C H E L (26) und S C H E R S (37) negativ.

Mißbildungen durch Thalidomid an *Drosophila melanogaster* mit auffälliger Melaninenhäufung, unvollständig entwickelten Beinen und allgemeiner Lebensschwäche konnten dagegen von P A R K A N H (30) erzeugt werden. All diese Experimente zeigen die Problematik von Tierversuchen auf diesem Sektor.

S O M E R S (37) kommt zu dem Schluß, daß neue Pharmaka an mindestens 3 Tierspezies, darunter Kaninchen, geprüft werden sollten. Allerdings lassen negative Ergebnisse am Tier nicht auf ei-

ne Unschädlichkeit beim Menschen schließen. G I R O U D (4) äußerte auf dem Internationalen Chemotherapie-Kongress in Stuttgart 1963, daß man sich bemühen sollte, Experimente an Tieren durchzuführen, die eine sichere genetische Schädigung aufweisen. Nur auf diese Weise ließe sich die Frage klären, ob Thalidomid nicht "antiabortiv" wirkt und somit die Austragung sonst "fehlgeborener" Mißbildungen gefördert wird.

W I L B R A N D T (45) zählt zu den Gründen, die für einen ursächlichen Zusammenhang zwischen Thalidomidgebrauch und Mißbildung sprechen, zunächst einmal die geographische Verbreitung, da in Ländern, in denen Thalidomid nicht am Markte war, keine oder nur außerordentlich wenige Fälle von Mißbildungen zur Beobachtung kamen. " Vor allem hat aber das Ergebnis der verschiedentlich durchgeführten anamnestischen Erhebungen die L E N Z ' sche Annahme gestützt. Seine eigenen Zahlen sind folgende:

Unter 120 Müttern mit mißgebildeten Kindern war die Thalidomidanamnese 90 mal positiv; unter 188 Müttern gesunder Kinder nur 7 mal. Die Zufallswahrscheinlichkeit für diesen Befund ist verschwindend gering. Das gleiche gilt für das Resultat der Befragung von werdenden Müttern vor der Geburt, wobei 7 Frauen angaben, Thalidomid eingenommen zu haben; 6 von ihnen brachten mißgebildete Kinder zur Welt. Auch für diese Koinzidenz ist die Zufallswahrscheinlichkeit praktisch gleich null.

Ähnliche Resultate haben die Untersuchungen von W E I C K E R (42) und Mitarbeitern ergeben.

Die prinzipiellen Schwierigkeiten bei solchen anamnestischen Erhebungen sind viel diskutiert worden. Ihre Bedeutung für die vorliegende Frage ist jedoch heute nicht mehr von wesentlicher Aktualität, da inzwischen die kritische Zeit von 9 Monaten nach

dem Rückzug des Medikamentes bereits 10 Monate zurückliegt, und der tatsächlich erfolgte Rückgang der Mißbildungsfrequenz wenig Raum mehr für Zweifel läßt." (W I L E R A N D T) (45)

Demgegenüber steht die Meinung von R. W. S L I T W I L L S (36), welcher in einer retrospektiven Befragung feststellen konnte, daß Aufzeichnungen und Gedächtnis unzuverlässig sind. Er betrachtet es als beinahe unmöglich, zu beweisen, daß eine Person bestimmte Pharmaka nicht genommen habe. Ebenso unsicher erscheinen die Angaben über die Zeit und Dosierung.

T H O M A S (40) ist der Ansicht, daß die beschriebenen Mißbildungen auf latente Erbanlagen zurückgehen, deren Manifestierung durch Thalidomid begünstigt wird.

N A C H T S H E I M (28) betrachtet die Probleme um die "Contergan-Tragödie" als keineswegs gelöst. Er sieht es noch wie vor als ein Rätsel an, wie und wodurch das Thalidomid beim menschlichen Embryo während der Extremitätenbildung teratogen wirkt.

II. DIE ZEITLICHEN FAKTOREN DER

ENTWICKLUNG

Da es sich bei diesen Fehlbildungen um Mißbildungen eines bestimmten Typs handelt, geht man wohl nicht fehl in der Annahme, daß die zeitlichen Faktoren in der Entstehung eine besondere Bedeutung haben. S C H E L L O N G und P F E I F F E R (34) führen L E N Z und W E I C K E R mit ihren Mitarbeitern an; diese sehen die kritische Zeit in der Embryonalentwicklung in der Zeit vom 28. bis 42 Tag. Die Ausprägung der Mißbildung richtet sich nach ihrer Ansicht jedoch nicht nach der Dosis, sondern ist vielmehr vom Zeitpunkt der Einnahme abhängig.

L E N Z (15) gelang es, anhand seiner Untersuchungen die kritische Phase, in der Thalidomid den Embryo zu schädigen vermag, auf etwa 14 Tage abzugrenzen. Nach seiner Ansicht gehen die meisten schweren Mißbildungen auf Thalidomideinnahme zwischen dem 35. und 45. Tag nach der letzten Regel zurück. Vollkommenes oder fast vollkommenes Fehlen der Arme beobachtete er nur, wenn Thalidomid zwischen dem 39. und 44. Tag, meist am 40. Tag eingenommen wurde, und vollkommenes Fehlen der Beine entsprach einer Einnahme des Mittels zwischen dem 41. und 44. Tag. Zwischen dem 39. und 45. Tag werden auch Herzfehler, Duodenalatresie und Hüftluxation verursacht, jedoch soll nach seinen Angaben weder vor noch nach dieser sensiblen Phase Thalidomid eine teratogene Wirkung ausüben.

Da den zeitlichen Faktoren auf Grund der verschiedenen Angaben ein besonderes Augenmerk gilt, haben wir im folgenden die Entwicklung der Gliedmaßen, des Gesichts- und Kauschädels, sowie der Zähne und ihren Durchbruch kurz beschrieben.

1. Entwicklung der Gliedmaßen

" Die ersten Anlagen der Gliedmaßen entstehen als Gliedknospen aus dem nicht segmentären Bindegewebe des parietalen Mesoderms der Somatopleura, d.h. der parietalen Seitenplatte."

(W E R T H E M A N N (43))

Am distalen Ende dieser stummelförmigen Ausläufer entsteht eine Verdickung, die die Ektodermkappe der Gliedmaßen bildet. Bereits beim 7 mm langen Embryo ist diese deutlich entwickelt und wächst in ventrocaudaler Richtung aus. Zur Zeit der stummelförmigen Gliedmaßenanlage differenziert sich nun eine lockere Außenzone und ein dichter axialer Abschnitt, und zwar für die Arme in der 4. Woche und für die Beine in der 5. Woche.

Nach diesem Stadium der Hand- bzw. Fußplatte folgt zunächst eine Gliederung in 5 Strahlen, aus welchen Finger bzw. Zehen, Mittelhand- bzw. Mittelfußknochen hervorgehen. Diese Differenzierung der Skelettanlage ist äußerlich nicht ersichtlich. Erst nach entgültiger Gliederung der Strahlen treten an der Hand- bzw. Fußplatte Furchen auf. Nach Vertiefung dieser Furchen und weiterem Vorwärtswachsen der Fingerstummel entstehen dann die entgültigen Fingergebilde. (nach W E R T H E M A N N aus " Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie" von L U B A R S C H, H E N K E, R Ö S S L E (43))

2. Entwicklung des Gesichts- und Kauschädels

B A U T Z M A N N (1) ist der Ansicht, daß die dem Kliniker geläufigen Gesichts- und Kauschädelmißbildungen zum beträchtlichen Teil auf Schädigungen zurückgehen, die jenes raumzeitlich phosenspezifische Induktionsmuster jeweils am Ort und zur Zeit seiner Empfindlichkeitsmaxima treffen. Diese liegen meist schon zur Zeit der Gastrulation und Neurulation, d.h. für den menschlichen Keimling im ersten und frühesten zweiten Schwangerschaftsmonat.

Er führt einige Beispiele an, und zwar erstens die Gruppe jener Mißbildungen von Gesichtsverbildungen, welcher in gradweiser Stufung bis zur Monophthalmie oder Cyclopie und zur Monorrhini führen. Diese sind vergesellschaftet mit Microcephalie, Microphthalmie und Microorrhini.

Hier ist die prächordale Platte im Archencephalen Organisator gestört. Diese prächordale Platte ist die morphologische Voraussetzung für die Bilateralität der Augen und der Nase, sowie für die quantitative Ausgestaltung des Vorderhirns und der Fernsinnesorgane. Die zweite Gruppe umfaßt alle Stufen der "Dysostosis mandibulofacialis". Es handelt sich dabei um Unterkiefermißbildungen verbunden mit Störungen der Ohrgegend, fehlendem Jochbein und damit abfallender Lidspalte. Diese Störungen betreffen das Rhombencephalon und seine Neuralleistenbezirke. Aus diesen entwickelt sich der Unterkiefer und die Kiemenbögen. Die Neuralleiste stellt also die wesentliche Materialquelle für den Gesichts- und Kauschädel dar und ist maßgebend bei der Entwicklung des Zahnsystems als Ganzem und beim Aufbau der Zähne im Einzelnen beteiligt.

3. Entwicklung der Zähne

Nach M A T H I S (21) setzt beim menschlichen Embryo mit einer Scheitel-Steißlänge von 1,3 bis 1,7 cm in der sechsten bis siebenten Woche ein Differenzierungsprozeß des Mundhöhlen-epithels ein. Diese Differenzierung beginnt mit einem inselartig in Erscheinung tretenden Proliferieren der Zellen des Stratum germinativum gegen das darunter liegende Bindegewebe.

M A T H I S (21) folgt den Darstellungen M E Y E R S (24), der beim Embryo von 2 cm Länge bereits eine kontinuierliche Epithelleiste feststellte, die im Oberkiefer nach einem größeren und im Unterkiefer nach einem kleineren Radius gekrümmt ist. Diese Epithelleiste verliert im Laufe der Entwicklung ihre Verbindung mit dem Mutterboden und gibt die formgebende Matrix für Krone und Wurzel des künftigen Zahnes. An der labialen Seite der Zahnleisten entstehen dann knotenförmige, umschriebene Anschwellungen, die sogenannten Schmelzknoten für die künftigen Milchzähne.

Die Mineralisation der Milchzähne beginnt nach P E R A B O (31) mit dem 4.-5. Schwangerschaftsmonat und ist mit der Mineralisation des 2. Milchmolaren beendet. Er betrachtet die ersten Lebensmonate als eine Periode, während der die Zellaktivität höchst empfänglich für Stoffwechselstörungen ist. " In der 8.-9. Embryonalwoche bildet sich an den Frontzähnen die Schmelzpulpa. Da es sich um einen wachsenden Zellverband handelt, könnte er ebenso gut wie alle übrigen Zellen im Embryo von einer Embryopathie in Mitleidenschaft gezogen werden." (P E R A B O (31)) Das Gebiß ist somit als das Produkt exogener und endogener Faktoren anzusehen.

R E I C H E N B A C H und B R Ü C K L (33) führen in ihren ätiologischen Betrachtungen K A N T O R O W I C Z (11) und K O R K H A U S (13) an. Diese hatten auf Grund von Modellserien

Sechsjähriger, die sie bis zum Durchbruch aller bleibenden Zähne vervollständigten, feststellen können, daß die größte Anzahl aller Anomalien schon im Milchgebiß vorhanden ist. Es wäre also ratsam, im Verdachtsfall auf eine Mißbildung die Untersuchungen auch auf das Säuglings- und Kleinkindergebiß auszudehnen. Dabei sind besonders die Durchbruchzeiten von nicht zu unterschätzendem Wert.

4. Der Zahndurchbruch

Der Durchbruch der Milchzähne erstreckt sich normalerweise auf die Zeit vom 6.- 30. Lebensmonat. K O R K H A U S (13) gibt nachstehende Reihenfolge an:

mittl. Schneidezahn	6.-8. Monat
seitl. "	8.-12. "
Eckzahn	16.-20. "
erster Molar	12.-16. "
zweiter "	20.-30. "

Mc C A L L und W A I D (23) betrachten folgende Daten als entscheidend:

Oberkiefer:

mittl. Schneidezahn	7 1/2 Monat
seitl. "	9 "
Eckzahn	18 "
erster Molar	14 "
zweiter "	24 "

Unterkiefer:

mittl. Schneidezahn	6 Monat
seitl. "	7 "
Eckzahn	16 "
erster Molar	12 "
zweiter "	20 "

Nach Z U C K E R K A N D (46) erfolgt die Eruption der Milchzähne folgendermaßen:

- " Durchbruch der Incisivi zwischen dem 7. und 9. Monat
- " " Cuspidati nach dem 12. Monat
- " des ersten Molaren ungefähr im 18. Monat
- " zweiten " etwa nach dem 2. Jahr "

Aus diesen Angaben ist zu entnehmen, daß die Zahlen - wenn auch nur in geringem Maße - voneinander abweichen.

Wir haben uns bei den Untersuchungen an die Tabelle I von M E Y E R (25) gehalten und diese seinen Aufzeichnungen über "Entwicklung der Zähne und des Gebisses" entnommen.

Durchbruch der Milchzähne			Reihenfolge des Erscheinens
i	1	6.-8. Monat	1
i	2	8.-12."	2
c		15.-20."	4
m	1	12.-16."	3
m	2	20.-40."	5

III. EIGENE UNTERSUCHUNGEN UND

=====

ERGEBNISSE

=====

1. Klinische und röntgenologische Untersuchungen

Für meine Untersuchungen standen mir hier in Berlin 19 Fälle zur Verfügung. Neben der klinischen Untersuchung, die sich vor allem auf Zahndurchbruch, Zahnanlage- und -stellung erstreckte, diente die Röntgenaufnahme dazu, um festzustellen, ob pathologische Veränderungen in der Zahnanlage, beziehungsweise im Kieferknochen ganz allgemein in Erscheinung traten. Wir haben uns dabei auf die extraorale Halbseitenaufnahme beschränkt und wenn möglich die Aufbissaufnahme für den Frontzahnbereich hinzugezogen.

Die zu untersuchenden Kinder waren im Alter von 1-3 Jahren. Insofern konnte die intraorale Aufnahmetechnik nicht angewandt werden, da die notwendig tiefe Lagerung des Zahnfilms wegen der anatomischen Verhältnisse oft nicht gelingt und sehr leicht Würgereize hervorruft. Die extraorale Halbseitenaufnahme hat demgegenüber den Vorteil, daß sie Patienten mit mangelhafter Mundöffnung keine Unannehmlichkeiten bereitet und bei besonders sensiblen und unruhigen Kindern mit verhältnismäßig geringen Schwierigkeiten einhergeht. Nicht zu unterschätzen ist außerdem die kurze Belichtungszeit, wodurch Verwacklungen, Projektionsfehler und eine übermäßige Strahlenbelastung, bei den auf Grund ihrer Mißbildung ohnehin schon häufig geröntgten Kindern vermieden wird. Die Belichtungszeit betrug 0,1 - 0,2 sec., die Filmlänge war 13 x 18 cm. Für die Aufnahmen benutzten wir einen Siemensapparat mit 220 V, 50-70 50 kV, 7 mA, 1 mA Al. Der Film wurde parallel zum aufsteigenden Ast der Wange angelegt. Die Kinder saßen mit angehobenem Kinn und geschlossenem Mund. Der Strahlen-

gang gelangt dabei von der abgelegenen Gesichtsseite unter dem Kieferwinkel hindurch zur gegenüberliegenden Kieferseite. Durch eine leichte Neigung des Kopfes verhindert man eine Überlagerung beider Kieferhälften. Um eine klare Übersicht zu schaffen, haben wir die Untersuchungsergebnisse in einer Tabelle zusammengefaßt und dabei die Mißbildungen am Skelettsystems denen des Kopfes bzw. Zahn-, Mund- und Kieferbereiches gegenübergestellt.

2a. Tabelle

Die Tabelle umfaßt 7 Spalten, von denen die ersten 3 den Namen, Geburtsdatum und Datum der Untersuchung der Patienten aufzeichnen. Daraus ergibt sich das für den Befund besonders zu berücksichtigende Alter. Es folgen 2 Tabellenfelder, die einmal die Mißbildungen am Körper und speziell Normabweichungen des Kopfes umfassen.

Die nächste Rubrik gibt den Zahnstatus zum Zeitpunkt der Untersuchung an. Zahndurchbruch, Zahnanlage und Zahnstellung sind im letzten Tabellenfach zur Darstellung gelangt.

	Name geschl.	geb.am	Datum der Untersuchung	Mißbildung
1	L., B. w.	28.4.62	30.7.63	Dysmelie bd.ob.Extremitäten Humerus- und Radiusaplasie 3-strahligkeit der Hände Streckkontraktur
2	Th., St. m.	13.7.62	9.8.63	Dysmelie bd. Unterarme Oligodaktylie bd. Hände Femur- und Tibiaaplasie bds. Polydaktylie bd. Füße
3	M., M. m.	27.6.62	29.7.63	Mißbildung bd.ob. Extrem. (Phokomelie) Oligodaktylie bds. Klumphand bds.
4	K., S. w.	15.9.61	20.7.63	Phokomelie bd.ob. Extrem. mit Flexionskontraktur der linken Hand
5	G., P. w.	26.5.62	31.7.63	Dysmelie bd.ob. Extrem. mit Radiusaplasie und wahr- scheinlich Humerushypopla- sie, bds., Klumphandstel- lung mit Oligodaktylie
6	H., F-D. m.	5.5.61	31.7.63	Polydaktylie bd. Hände Aplasia v. Femur u. Tibia re Aplasia von Tibia li Subluxation li Hüfte, zu- sätzliche Zehenanlage bds.
7	M. H. m.	9.12.61	2.8.63	Dysmelie bd.ob. Extrem.: Hu- merusschaltstücke Radiusaplasie bds.; Klump- hände mit Oligodaktylie Fehlende Hüftkopfkernentw.li
8	B. S. w.	13.7.62	5.8.63	Radiusaplasie bds., Humerus- und Ulnahypoplasie li Oligodaktylie bds. Klumphandstellung bds.
9	L. P. w.	16.4.62	5.8.63	Radiusaplasie u. Humerushypo- plasie, Klumphand u. Oligodak- tylie bds. Angeb. Hüftgelenke- luxation (doppelseitig)
10	H., G-R. w.	22.10.61	19.10.63	Dysmelie bd.ob. Extrem. m. Ra- diusaplasie; Humerushypopla- sie, Klumphandstellung 4-strahligkeit re, 3-strah- ligkeit li; Genua valga schwere Knick-Senkfüße

Mißbildung am Kopf

Zahnstatus

Spez. Befund
Röntgenbefund

Blasser Naevus
über der Nasen
wurzel

```

      II I | I II
      ---
       I I
  
```

Zahnanlage: o.B.
Zahndurchbruch: verzögert
Zahnstellung: Stellung
anomalie. I | I

Schädel annähernd
symmetrisch, aber
hinten erheblich
abgeflacht

```

      II I | I II
      ---
      II I | I II
  
```

Zahnanlage: o.B.
Zahndurchbruch: alters-
entsprechend
Zahnstellung: regel-
recht

Naevus flam. an
der Stirn, Nase
und Oberlippe

```

       I I
       ---
        I I
  
```

Zahnanlage: o.B.
Zahndurchbruch: verzögert
Zahnstellung: regel-
recht

o.B.

```

      IV III II I | I II III IV
      ---
      IV III II I | I II III
  
```

Zahnanlage: o.B.
Zahndurchbruch: leicht
verzögert
Zahnstellung: frontal
progene Verzahnung

o.B.

```

      IV      II I | I II      IV
      iD      II I | I II      iD
  
```

Zahnanlage: o.B.
Zahndurchbruch: alters-
entspr.
Zahnstellung: regelrecht

etwas eingezogene
Glabella u. rück-
versetzter OK bei
relativer Proge-
nie, Gaumen sehr hoch
leichte Schädelasymetrie

```

      V IV III II I | I II III IV V
      ---
      V IV III II I | I II III IV V
  
```

Zahnanlage: o.B.
Zahndurchbruch: alters-
entspr.
Zahnstellung: frontal
prögene Verzahnung

Schädel etwas groß, Au-
gen liegen tief zurück,
Nasenwurzel ist eingez.
Teleangiectasien
i. Stirn u. Nasenwurzelbereich

```

      IV III II I | I II III IV
      ---
      IV III II I | I II III IV
  
```

Zahnanlage: o.B.
Zahndurchbruch: alters-
entspr.
Zahnstellung: regelrecht
Landkartenzunge

Kleiner umschrie-
bener Naevus flam.
im Bereich der
Stirn u. Nasenw.

```

      II I | I II
      ---
       I I
  
```

Zahnanlage: o.B.
Zahnstellung: regelrecht
Zahndurchbruch: verzög.

o.B.

```

      IV      II I | I II      IV
      ---
      IV      II I | I II      IV
  
```

Zahnanlage: o.B.
Zahndurchbruch: alters-
entspr.
Zahnstellung: regelrecht

o.B.

```

      IV III II I | I II III IV
      ---
      IV III II I | I II III IV
  
```

Zahnanlage: o.B.
Zahndurchbruch: alters-
entspr.
Zahnstellung: regelrecht

	Name geschl.	geb.am	Datum der Untersuchung	Mißbildung
11	G., Th. m.	28.6.62	26.7.63	Dysplasie bd.Humeri und Femora u.d. li Schulterge- lenkspfanne; Aplasie beider Radiusstrahlen Hüftgelenksdysplasie bds.
12	W., Th. m.	8.1.62	10.9.63	Dreigliedrigkeit beider Daumen Schultergürtellux. bds.
13	P., G. w.	16.5.61	17.7.63	Hypoplasie d.Schultergelenks- pfanne u.Luxationsstellung Bds.Humerushypoplasie Radiusaplasie re, Dysmelie d.li Unterarmes
14	K., F. m.	4.9.60	10.9.63	Fehlbildung bdDaumen mit leichter Klumphandstellung links Hypospadie; Fehlend.Steißbeines; Entwicklungsstörungen d. lumbo- sacralen Überganges sowie d. Kreuzbeines
15	Sch., O. m.	15.6.61	1.8.63	keine angeborenen Mißbildungen am Skelettsystem
16	H., D. w.	6.6.61	16.1.63	Bds. Daumenfehlbildungen Beinverkürzung rechts Wirbelsäulenverkrümmung
17	Sch. St. m.	16.1.62	16.11.63	Radiusaplasie bds. mit Klumphandstellung u. Fehlen bd. Daumen; Verkürzung d. re Oberschenkelknochen bds.Hüftdysplasie mit Luxa- tion re u. Sublux. li
18	L., O. m.	27.6.62	1.8.63	Aplasie rad.Abschnitt Unter- arm-Hand accessor.Fingerpürzelchen an beiden 2.Fingern Klumpfuß links
19	B., Ch. m	4.4.60	17.7.60	keine Extremitätenmiß- bildungen

Bildung am	Zahnstatus	Spezieller Befund Röntgenbefund
quadratum Meevus flam.auf 2, Oberlidbereich Nasenbereich	$\begin{array}{c} \text{II} \text{ I} \text{ I} \text{ II} \\ \hline \text{II} \text{ I} \text{ I} \text{ II} \end{array}$	Zahnanlage: o.B. Zahndurchbruch, altersentspr. Zahnstellung: regelrecht
	$\begin{array}{c} \text{IV} \text{ III} \text{ II} \text{ I} \text{ I} \text{ II} \text{ III} \text{ IV} \\ \hline \text{V} \text{ IV} \text{ III} \text{ II} \text{ I} \text{ I} \text{ II} \text{ III} \text{ IV} \text{ V} \end{array}$	Zahnanlage: o.B. Zahndurchbruch: altersentspr. Zahnstellung: regelrecht
Muschelaplasie Kiefergelenkmiß- bildungen	$\begin{array}{c} \text{IV} \text{ III} \text{ II} \text{ I} \text{ I} \text{ II} \text{ III} \text{ IV} \\ \hline \text{IV} \text{ III} \text{ II} \text{ I} \text{ I} \text{ II} \text{ III} \text{ IV} \end{array}$	Zahnanlage: o.B. Zahndurchbruch: altersentspr. Zahnstellung: regelrecht
Kieferaplasie li, Kiefergelenkmißbil- dungen links	$\begin{array}{c} \text{V} \text{ IV} \text{ III} \text{ II} \text{ I} \text{ I} \text{ II} \text{ III} \text{ IV} \text{ V} \\ \hline \text{V} \text{ IV} \text{ III} \text{ II} \text{ I} \text{ I} \text{ II} \text{ III} \text{ IV} \text{ V} \end{array}$	Zahnanlage: o.B. Zahndurchbruch: altersentspr. Zahnstellung: regelrecht
S. Ohrmuschelru- mente Schuchter-Syndrom	$\begin{array}{c} \text{V} \text{ IV} \text{ III} \text{ II} \text{ I} \text{ I} \text{ II} \text{ III} \text{ IV} \text{ V} \\ \hline \text{V} \text{ IV} \text{ III} \text{ II} \text{ I} \text{ I} \text{ II} \text{ III} \text{ IV} \text{ V} \end{array}$	Zahnanlage: o.B. Zahndurchbruch: altersentspr. Zahnstellung: regelrecht
S.	$\begin{array}{c} \text{V} \text{ IV} \text{ III} \text{ II} \text{ I} \text{ I} \text{ II} \text{ III} \text{ IV} \text{ V} \\ \hline \text{V} \text{ IV} \text{ III} \text{ II} \text{ I} \text{ I} \text{ II} \text{ III} \text{ IV} \text{ V} \end{array}$	Zahnanlage: o.B. Zahndurchbruch: altersentspr. Zahnstellung: regelrecht
stark vergrößert (Hydrocephalus) Kiefergelenkgebilde Kiefergelenkmißb.	$\begin{array}{c} \text{IV} \text{ III} \text{ II} \text{ I} \text{ I} \text{ II} \text{ III} \text{ IV} \\ \hline \text{IV} \text{ III} \text{ II} \text{ I} \text{ I} \text{ II} \text{ III} \text{ IV} \\ \text{id} \end{array}$	Zahnanlage: o.B. Zahndurchbruch: leicht verzögert Zahnstellung: regelrecht
S.	$\begin{array}{c} \text{II} \text{ I} \text{ I} \text{ II} \\ \hline \text{I} \text{ I} \text{ II} \end{array}$	Zahnanlage: ??? Zahndurchbruch: verzögert Zahnstellung: <u>II I</u> sind zusammen- gewachsen (Mutter lehnt Röntgenauf- nahme ab)
Kiefergelenkmißbildungen kann nur ge- öffnet werden.	$\begin{array}{c} \text{V} \text{ IV} \text{ III} \text{ II} \text{ I} \text{ I} \text{ II} \text{ III} \text{ IV} \text{ V} \\ \hline \text{V} \text{ IV} \text{ III} \text{ II} \text{ I} \text{ I} \text{ II} \text{ III} \text{ IV} \text{ V} \end{array}$	Zahnanlage: ??? Zahndurchbruch: altersentspr. Zahnstellung: regelrecht (Mutter lehnt Röntgenaufnahme wegen event. Schädigung ab)

Es folgt eine besondere Auswahl an Krankengeschichten mit den entsprechenden Bildern und Röntgenaufnahmen.

2 b. Sonderfälle mit Krankengeschichte

1. Fall betr. P.G. geb. 16.5. 1961, m.

Schwangerschafts-Anamnese:

Die Mutter gibt an, die Schwangerschaft sei normal verlaufen, nur auf Grund von Schlaflosigkeit nahm sie im 2. Monat 8-10 Tabl. Contergan. Zwischen Vater und Mutter besteht keine Blutsverwandtschaft. In der Familie der Eltern sind keine congenitalen Krankheiten und Mißbildungen bekannt. Während der Schwangerschaft machte die Mutter keinerlei Krankheiten durch; es wurden keine Röntgenaufnahmen angefertigt, und der Genuß von Alkohol und Nikotin wird von den Eltern verneint.

Befund:

2 Jahre altes Kind in gutem Allgemeinzustand. (Abb.1 und Abb.2)
Es besteht eine Hypoplasie der Schultergelenkspfannen und Luxationsstellung in den Schultergelenken, infolge Fehlbildung der Oberarmknochen.



Abb. 1



Abb. 2

Rechts ist das distale Ende des Humerus nicht ausdifferenziert, der Radius fehlt. Es sind nur 4 Fingerstrahlen angelegt, der Daumen ist nicht vorhanden. Links ist nur $1/3$ der normalen Humeruslänge angelegt, und vom Unterarmknochen ist nur eine abgewinkelte, breite Platte sichtbar. Diese ist bezüglich ihrer Länge um die Hälfte zu kurz. Am Becken scheint der rechte Hüftkopfkern gegenüber links in der Entwicklung zurück. An der Wirbelsäule war nichts Pathologisches zu erkennen, außer daß bei LWK 2 und LWK 3 wahrscheinlich eine unvollkommene ventrale Blockwirbelbildung vorliegt. Das Kind ist ohne Ohrmuscheln geboren worden, d.h. auf der rechten Seite ist überhaupt keine Anlage vorhanden, während links nur ein stummelförmiger Fortsatz zu sehen ist. Das Hörvermögen ist erheblich herabgesetzt.

Spezieller Befund: (Untersuchungsdatum: 17.7.63)

Das Kind wurde nur durch Flasche ernährt. Das Zungenbändchen war bei der Geburt angewachsen und wurde nach einigen Tagen getrennt. Die Kauaktivität ist gut, die Mundhaltung meist offen. Der Zahndurchbruch ist verzögert. Hypoplasien sind nicht vorhanden, ebenso keine Stellungsanomalien.

Zahnstatus:

IV	III	II	I	I	II	III	IV
IV	III	II	I	I	II	III	IV

Röntgenbefund:

Das Röntgenbild (Halbseitenaufnahme) zeigt normale Keimanlage und Verkalkung der bleibenden Zähne. (Abb.3 und Abb. 4) Die vergleichende Betrachtung beider Kiefergelenke läßt jedoch deutliche Entwicklungsunterschiede erkennen. Während auf der rechten Seite sowohl der Processus articularis als auch der Processus muscularis dem Alter entsprechende Ausmessungen zeigen, sind auf der linken Seite Wachstumsstörungen und Deformierungen ganz sicher vorhanden. (Abb. 3 und Abb. 4)

Es ergibt sich die Notwendigkeit, die Gelenksituation für jede Seite detailliert zu besprechen.



Abb. 3 (rechts)

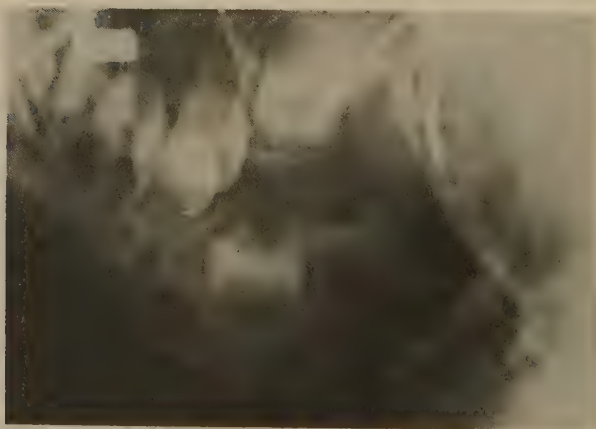


Abb. 4 (links)

Auf der rechten Seite sind die dorsoventralen Ausmessungen des Gelenkhalses der Norm entsprechend. Das Capitulum zeigt cranial eine plane Fläche, die der Fossa eng angelagert ist. Eine regelmäßige Kontur ist nicht zu übersehen. Die Formgestaltung ist anhand derartiger Bilder nicht objektierbar, da die Gelenke schräg über die Seite projiziert zur Darstellung gelangen. Man erkennt bereits deutlich die Facies ventralis und insonderheit die ventrale Prominenz, welche die Fovea pterygoidea cranial begrenzt. Die Incisura mandibulae ist ausgeprägt vorhanden. Die Achse des Gelenkhalses verläuft etwa in der Verlängerung des dorsalen Randes des aufsteigenden Astes, mit leichter Neigung dorsal.

Auf der linken Seite ist es nicht zu einer Ausbildung beider Fortsätze gekommen. Die abgezeichneten Flächen erinnern auch in der Form nicht an die regelrechten anatomischen Bildungen. Die Incisura mandibulae läuft vorn in den ungedeuteten Processus muscularis aus. Rückwärts erkennt man einen planen Stumpf des Processus articularis. Er ist von cranial nach dorsal schräg abgeflacht und zeigt auf seiner höchsten Stelle eine mäßige Abrundung. Das Gelenk ähnelt traumatisch geschädigten Gelenken. Besonders auffällig ist, daß alle Ausmessungen, mit der gegenüberliegenden Seite verglichen, verringert sind. Im Angulus internus ist eine Transparenz zu erkennen, die der Zahnanlage des Molaren dort entspricht.

Diagnose:

Hypoplasie der Schultergelenkspfannen u. Luxationsstellung
Beidseitig Humerushypoplasie
Radiusaplasie rechts
Phokomele Ektromelie des linken Unterarmes

Aplasie der Ohrmuscheln beidseitig
verzögerter Zahndurchbruch
Wachstumsstörungen u. Deformierungen des linken Kiefergelenkes

2. Fall betr. Sch., O. geb. 15.6. 1961, m.

Schwangerschafts-Anamnese:

Normale Schwangerschaft mit protrahiertem Geburtsverlauf. Die Mutter gibt an, während der ersten 3 Schwangerschaftsmonate " Contergan forte " eingenommen zu haben, und zwar 4 Wochen lang täglich 2 Tabletten. Sie machte keine Krankheiten während der Schwangerschaft durch, und in der Familie sind keine congenitalen Krankheiten und Mißbildungen bekannt. Zwischen den Eltern besteht keine Blutsverwandtschaft. Röntgenaufnahmen der Mutter während der Gravidität wurden nicht angefertigt. Die Mutter erinnert sich nicht an besondere psychische Erlebnisse zur Zeit der Schwangerschaft. Sie rauchte sehr wenig, der Genuß von Alkohol wird verneint.

Befund:

2 Jahre altes Kind in gutem Allgemeinzustand. Der Stamm ist altersentsprechend entwickelt. Am Skelettsystem fehlen angeborene Mißbildungen. Die Eltern schildern, daß das Kind lebhaft ist, die geistige Entwicklung sei angeblich normal.

Spezieller Befund: (Untersuchungsdatum: 1.8.63)

Das Kind ist ohne Ohrmuscheln geboren worden. Die bei der Geburt vorhandenen adenoiden Wucherungen wurden im März 1963 entfernt, ebenso wurde eine Fistel an der rechten Unterkieferseite operiert. Das Kind erhielt keine Brustnahrung, da es ständig erbrach. Bei eingehender Betrachtung des Gesichts fällt besonders die antimongoloide Schrägstellung der Augenspalten auf. (Abb. 5 und Abb. 6) Der untere Lidrand erscheint im äußeren Drittel abgelenkt. Der Unterkiefer ist als unterentwickelt zu bezeichnen, mit einem fliehenden Kinn. Im Oberkiefer ist eine Protrusion der oberen Front vorhanden, dadurch ist ein offenes Biß gegeben. Rechts besteht ein Distalbiß um eine Fb, links um eine halbe Fb.



Abb. 5



Abb. 6

Das Kind kaut gut, trotz stark beschränkter Mundöffnung. Durch die Protrusion der oberen Front und durch den stumpfen Kinnwinkel entsteht die sogenannte "Fischmaulphysiognomie". Außerdem ist eine leichte Gesichtsasymetrie vorhanden. Beidseitig sind Ohrmuschelverbildungen festzustellen, wobei nur noch kleine Ohrmuschelrudimente vorhanden sind. Der Gehörgang ist jedoch angelegt.

Zahnstatus:

V	IV	III	II	I	I	II	III	IV	V
V	IV	III	II	I	I	II	III	IV	V

Die Kiefer sind voll bezahnt, Hypoplasien sind nicht vorhanden.

Röntgenbefund: (Abb. 7 und Abb. 8)

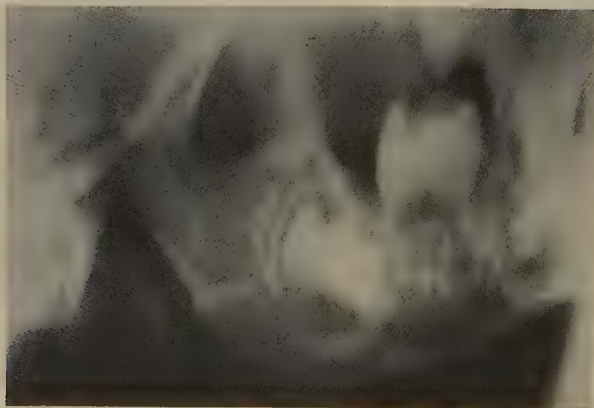


Abb. 7 (rechts)

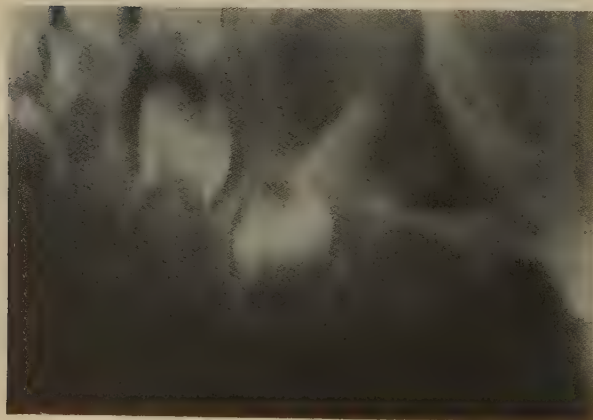


Abb. 8 (links)

Das Röntgenbild zeigt, soweit es die Aufnahme zuläßt, altersentsprechende Anlage der bleibenden Zähne. Die Verkalkung ist als normal anzusprechen. Bei der Betrachtung der Kiefergelenke kann man jedoch deutliche Unterschiede, vor allem in der Ausmessung beider Seiten, feststellen. Während beim rechten Gelenk der Processus muscularis erhebliche Dimensionen erreicht hat, ist auf der linken Seite der Processus articularis besonders stark zur Ausbildung gelangt. Auf der rechten Seite ist die Ausbildung des Gelenkfortsatzes ein wenig zurückgeblieben. Die craniale Fläche des Processus muscularis liegt dem Tuberculum articulae innig an. Es besteht mithin eine starke ventrale Verlagerung auf dieser Seite. Die Fovea articularis ist deutlich erkennbar, sie ist tief, wenngleich auch derartige Projektionen ein Urteil über die Formgestaltung nur mit Einschränkungen zulassen. Die Achse des Gelenkfortsatzes läuft parallel zum hinteren Rand des Ramus mandibulae.

Auf der linken Seite ist der Processus articularis in die Gelenkpfanne tief eingelagert. Es bestehen ganz steile Bahnabschnitte und eine innige Einlassung dieses Gelenkfortsatzes in die Grube.

Ein höchst bemerkenswerter Befund erscheint insofern zu bestehen, als es hier zu einer mäßigen ventralen Neigung im Bereiche des Gelenkhalses gekommen ist. Das scheint - mit allen anderen Befunden verglichen - von Bedeutung zu sein, weil hier sich schon funktionelle Formgestaltungen abzuzeichnen beginnen. Bei einer bilateralen Betrachtungsweise muß sich folgerichtig eine Unterkieferabdrehung nach der linken Seite mit einer zusätzlichen cranialen Verlagerung daselbst eingestellt haben.

Diagnose:

Franceschetti-Syndrom mit Mißbildungen im Kiefergelenkbereich.

3. Fall betr. Sch., St. geb. 16.1. 1962, m.

Schwangerschafts-Anamnese:

Die Mutter gibt an, daß die Schwangerschaft normal verlaufen sei. Sie machte während der Schwangerschaft keine Krankheiten durch. In der Familie sind keine congenitalen Krankheiten und Mißbildungen bekannt. Eine Blutsverwandtschaft zwischen den Eltern besteht nicht. Die Mutter verneint den Genuß von Alkohol und Nikotin, der Vater trank öfter Alkohol. Während der Schwangerschaft wurden keine Röntgenaufnahmen gemacht, die Mutter kann sich an besondere psychische Erlebnisse nicht erinnern. Folgende Medikamente wurden während der Gravidität eingenommen: Venostasin, Kalktabletten, Thopaprin und Contergan. Über die Menge von Contergan kann die Mutter keine Angaben mehr machen.

Befund:

1 3/4 Jahre altes Kind in gutem Allgemeinzustand. Es bestehen Mißbildungen an beiden Armen und zwar eine Radiusaplasie mit Klumphandstellung und Fehlen beider Daumen. Der rechte Oberschenkelknochen ist verkürzt, außerdem ist eine doppelseitige Hüftdysplasie mit einer Luxation rechts und einer Subluxation links vorhanden. Der Junge trägt zur Zeit eine Beckerhose. Wegen einer während der klinischen Beobachtung deutlichen Cranio tabes wurden Vitamin D Gaben verabreicht. Im April 1963 trat eine generalisierte Furunkulose auf. (besonders am Kinn)

Auffallend erscheint der große Kopf des Kindes. (Abb. 9, Abb.10 und Abb. 11) Am 19.12.62, also im Alter von einem knappen Jahr, wurde ein Hydrocephalus von 49 cm gemessen. Die Nasenwurzel ist eingezogen, und in ihrem Bereich ist ein Naevus flammeus zu erkennen. Das rechte Ohr hat mesial vom Tragus ein pürzelförmiges Hautanhangsgebilde.



Abb. 9



Abb. 10



Abb. 11

Spezieller Befund: (Untersuchungsdatum: 16.11.63)

Der Zahndurchbruch und die Verkalkung der bleibenden Zähne ist altersentsprechend. Hypoplasien sind nicht vorhanden, keine Stellungsanomalien.

Zahnstatus:

IV	III	II	I	I	II	III	IV
IV	III	II	I	I	II	III	IV
id.							id.

Röntgenbefund: (Abb.12 und Abb. 13)

Das Röntgenbild zeigt dem Alter entsprechende Anlage und Verkalkung der bleibenden Zähne. Die Krone des 6-jahrmolaren erscheint fast vollständig entwickelt. Distal von ihr ist eine Transparenz festzustellen, die der Anlage des zweiten Molaren entspricht.



Abb. 12 (rechts)

Bei der Betrachtung der Kiefergelenke zeigen sich Unterschiede in den Ausmessungen der Gelenkfortsätze.



Abb. 13 (links)

Während beim rechten Gelenk das Capitulum tief in die Gelenkpfanne eingelagert ist und gleichmäßige Konturen bestehen, ist auf der linken Seite nur undeutlich die Formgestaltung des Processus articularis zu erkennen. Die Incisura mandibulae erscheint rechts flacher ausgebildet als links. Auf beiden Seiten zeigt der Processus muscularis nur geringe Ausmessungen.

Diagnose:

Radiusaplasie bds. mit Klumphandstellung und Fehlen bd. Daumen

Verkürzung des rechten Oberschenkelknochens

doppelseitige Hüft dysplasie mit Luxation rechts und Subluxation links

Hydrocephalus

Normabweichungen im Bereich der Kiefergelenkfortsätze

Ohrenhangsgebilde rechts

4. Fall betr. K.F. geb. 4.9. 1960, m.

Schwangerschafts-Anamnese:

Die Mutter erklärt, daß sie in der 2.-8. Schwangerschaftswoche 10 P. Contergan + 10 P. Contergan forte eingenommen hat. Der Gebrauch antikonzeptioneller Mittel, wie Patent ex, erfolgte selten. Zwischen den Eltern besteht keine Blutsverwandtschaft, congenitale Krankheiten sind in der Familie nicht bekannt. Die Mutter machte während der normal verlaufenden Schwangerschaft keine Krankheiten durch und verneint den Genuß von Alkohol und Nikotin.

Befund:

3-jähriger Junge in einem deutlich reduzierten geistigen Entwicklungszustand (Abb. 14 und Abb 15) .



Abb. 14



Abb. 15

Es besteht eine Mißbildung des linken äußeren Ohres. Es fehlt die obere Hälfte der Ohrmuschel, die Gehörgänge sind beidseitig normal angelegt. Seit der Geburt ist im linken Gesichtsbereich eine Facialisparese festzustellen, die mit vermehrtem Tränenfluß, aber ohne Konjunktivitis, einhergeht. Das Unterlid sowie der Mundwinkel hängen herab. Neben einer Hypospadie, Fehlen des Steißbeines und Entwicklungsstörungen des lumbosacralen Übergangs sowie des Kreuzbeines bestehen Fehlbildungen beider Daumen mit leichter Klumpfußstellung. Eine angeborene Analfistel ist 3 Wochen nach der Geburt operiert worden.

Spezieller Befund: (Untersuchungsdatum: 10.9.63)

V	IV	III	II	I	I	II	III	IV	V
V	IV	III	II	I	I	II	III	IV	V

Der Zahndurchbruch war altersentsprechend.

Hypoplasien sind nicht vorhanden, keine Stellungenanomalien.

Röntgenbefund: (Abb. 16 und Abb. 17)

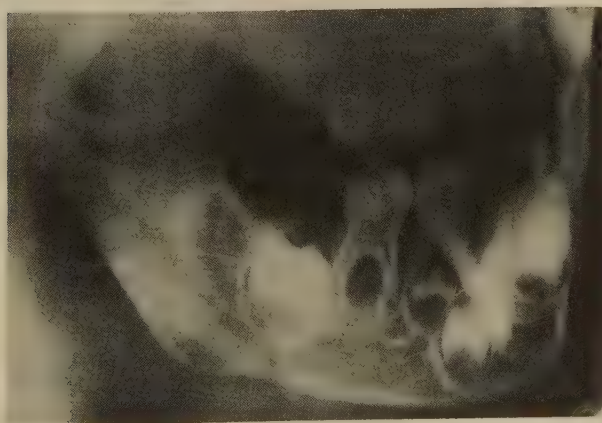


Abb. 16
(rechts)



Abb.17
(links)

Das Röntgenbild zeigt altersentsprechende Anlage und Verkalkung der bleibenden Zähne. Das Wurzelwachstum der Milchzähne erscheint bereits abgeschlossen. Eine Transparenz erkennt man im distalen Bereich des 6-jahrmolaren. Beidseitige entsprechende Situationen lassen sich beim Vergleich der Kiefergelenke erkennen. Die Ausbildung aller Gelenkfortsätze, die Formgestaltung und die Dimension dürften hier der absoluten Norm entsprechen.

Diagnose:

Fehlen des Steißbeines

Hypospadie

Entwicklungsstörungen des lumbosacralen Überganges sowie des Kreuzbeines

Fehlbildung an beiden Daumen mit leichter Klumphandstellung links

Facialisparese ohne Konjunktivitis links

Fehlbildung des linken Ohres.

3. Diskussion und Besprechung der Ergebnisse

Die klinischen und röntgenologischen Untersuchungen wurden nur an Dysmelien durchgeführt, bei denen Thalidomid in der Schwangerschafts-Anamnese als erwiesen gilt. Es ist dabei unbedingt hervorzuheben, daß zwar die Mütter Thalidomid eingenommen haben, die teratogene Wirkung des Mittels jedoch noch keineswegs eindeutig erkannt und bewiesen ist.

Das Problem der Mißbildungen hat es ebenso wie die Vielfalt der auftretenden Formen schon immer gegeben. Die von uns durchgeführten Untersuchungen erstreckten sich auf das Zahn-, Mund- und Kiefersystem bei den genannten Extremitätenmißbildungen.

In der Literatur sind bisher noch keine exakten Angaben gemacht worden, ob bei diesen Kindern auch Normabweichungen im Zahn- und Kiefersystem auftreten. S C H E L L O N G und P F E I F F E R (34) haben darauf hingewiesen, daß die Kinder für systematische Untersuchungen noch zu jung sind, nach bisherigen Anhaltspunkten jedoch keine Abweichungen bestehen.

H E R R M A N N (6) deutet an, daß eventuell auf Grund von Organmißbildungen der Mineralstoffwechsel gestört sein kann und somit die Kinder ein stärker kariöses Gebiß haben als gleichaltrige.

Endgültige Ergebnisse in Bezug auf Verkalkung der bleibenden Zähne wird man jedoch erst erhalten können, wenn der Zahnwechsel abgeschlossen und das bleibende Gebiß voll durchgebrochen ist.

Unter Hinweis auf die Zeit der möglichen Schädigung ist hervorzuheben, daß hierfür lediglich der erste und halbe zweite Graviditätsmonat in Frage kommt. Darüber hinaus ist es eine bisher wohl ungeklärte Frage, inwiefern das Epithel in seiner induktiven und formgestaltenden Eigenschaft betroffen werden kann. Nach unseren Kenntnissen scheinbar gar nicht. Hingegen lassen sich die Veränderungen an den Kiefergelenken als Produkte mesenchymaler Natur wohl einigermaßen mit den Veränderungen am Skelett vergleichen.

IV. Z U S A M M E N F A S S U N G

=====

Unter den 19 Beobachtungen von Dysmelien, die von uns in Bezug auf Zähne und Kiefer untersucht wurden, fanden sich:

1. Kiefergelenkdeformitäten in 3 Fällen, die wir besonders aufgeführt haben:

davon waren: 1 einseitig

2 beidseitig

Sie zeigten sich folgendermaßen:

Im Fall I handelt es sich um eine Wachstumsstörung und Deformierung des linken Kiefergelenkes. Die Ausmessungen entsprachen zum Zeitpunkt der Untersuchungen etwa denen, die bei einem normalen Kind zur Zeit der Geburt festzustellen sind.

Fall II zeigt ein sog. Franceschetti-Syndrom, verbunden mit einer Abdrehung des Unterkiefers nach der linken Seite und einer zusätzlichen cranialen Verlagerung.

Fall III zeigt Normabweichungen im Bereich der Kiefergelenkfortsätze. Funktionsstörungen konnten bisher nicht eruiert werden.

2. Bezüglich des Zahndurchbruchs konnte festgestellt werden, daß bei 6 Kindern eine leichte Verzögerung zu verzeichnen war.
3. Zahnanomalien waren nicht vorhanden, bis auf einen Fall einer Verwachsung: II I.
4. Es zeigte sich weder eine Anodontie, noch eine Hypo- oder Hyperdontie.
5. Strukturell sind die Zähne durchwegs gut mineralisiert.
6. Eine für das Dysmeliesyndrom z.T. kennzeichnende Facialispapare verbunden mit einer Mißbildung der Ohrmuschel haben wir in einem Fall herausstellen können.

V. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

=====

- (1) Bautzmann, H.: Entwicklungsphysiologische Grundlagen zum Verständnis der normalen und abnormalen Entwicklung des Gesichtes- und Kauschädels.
Fortschritte der Kiefer- und Gesichtschirurgie Bd. VI, Georg Thieme Verlag Stuttgart 1960
- (2) Degenhardt, K.-H.: Ätiologische Untersuchungen bei Mißbildungen
Methods of Information in Medicine 2, 41-48, (1963)
- (3) Giroud, A.: Influence de la Thalidomide sur le Développement Foetal
Vortrag Académie Nationale Medicine 15. Mai 1962
Therap. Briefe von Grünenthal, Nr. 8 August 1962
- (4) Giroud, A.: aus "Im Bannkreis des Contergan"
Berliner Ärzteblatt, 76 Jg., 496-499 (1963)
- (5) Gruber, G.B.: Hypoplasie, Mikromelie, Phokomelie, Amelie, Peromelie, In Schwalbe, Die Morphologie der Mißbildungen des Menschen und der Tiere
III. Teil, Jena: Gustav Fischer 1937
- (6) Herrmann, M.: Über die Einwirkung der pathologischen Gravidität auf das kindliche Gebiß
Zahnärztliche Welt/Reform, 65 Jg., 30-32, (1964)

- (7) Hornung, L.: Die Mißbildungen der Zähne in ihrer formalen Pathogenese mit einem eigenen Fall von versprengter Zahnanlage am Boden der Mundhöhle
Med.Diss. v.11.5.38 Heidelberg
- (8) Horstmann, W.: Zur Frage der Thalidomid-Embryopathie
Med. Gesellschaft Freiburg 5.Juni 1962
aus Therap.Briefe von Grüenthal Jg.9
Februar 1963
- (9) Imholz, G.u.
Kloos, K.: Häufung von Mißbildungen und teratogenetische Probleme bei Embryopathien
Dtsch.med.J.13, 414-420, 1962
- (10) Jentschura, G.,
Marquardt, E.
Rudel, E.-M.: Behandlung und Versorgung bei Fehlbildungen und Amputationen der oberen Extremität.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1963
- (11) Kantorowicz, A.: aus Reichenbach und Brückl "Kieferorthopädische Klinik und Therapie"
Joh.Ambrosius Barth Verlag Leipzig 1957
- (12) Knapp, K.: Untersuchungen über Contergan in der Ätiologie der Mißbildungen
Methods of Information in Medicine
2, 49-51, (1963)
- (13) Korkhaus, G.: aus Reichenbach und Brückl, "Kieferorthopädische Klinik und Therapie"
Joh.Ambrosius Barth Verlag Leipzig 1957
- (14) Leiber, B.u.
Olbrich, G.: Wörterbuch der klinischen Syndrome,
3.Auflage , Urban & Schwarzenberg, München Berlin 1963
- (15) Lenz, W.: aus Nachtsheim "Derzeitiger Stand der Mißbildungsforschung"
Der öffentliche Gesundheitsdienst, 25Jg.
447-465 (1963)

- (16) Lenz, W.: aus "Schwarzer November" ... et
respice finem;Euromed 1(1961) H.9
- (17) Lenz,W.u. Die Thalidomid-Embryopathie
Knapp, K.: Dtsch. med.Wschr.87, 1232-1242 (1962)
- (18) Lenz, W.u. in Schellong und Pfeiffer, Mißbildun-
Weicker, H.: gen im Kopfbereich aus der Sicht des
Kinderarztes;DDZ, Jg.17 231-244 (1963)
- (19) Lubarsch, O., Handbuch der speziellen pathologischen
Henke, Fr., Anatomie und Histologie
Rössle, R.: Springer Verlag Berlin.Göttingen-Hei-
delberg 1952
- (20) Mann, E.: Thalidomid-Embryopathien-Polio-Schluck-
impfung-Spritzenlähmungen
Zahnärztliche Welt/Reform, 64 Jg.,
12-14 (1963)
- (21) Mathis, H.: Die sogenannte Parodontose
Verlag von Urban & Schwarzenberg,
Wien 1948
- (22) Mc. Bride, W.G.: aus Wilbrandt "Die Bedeutung der Thali-
domid-Unfälle"
Schweiz.Med.Wschr.93, 1011-1016 (1963)
- (23) Mc Call, J.O. u. Handbuch der klinischen dentalen Rönt-
Wain, S.S.: genologie
Medica Verlag Stuttgart und Zürich 1954
- (24) Neiger, W.: aus Mathis "Die sogenannte Parodontose"
Verlag von Urban & Schwarzenberg, Wien
1948
- (25) Neiger, W.: Entwicklung der Zähne und des Gebisses
aus H&Kupl, Meyer, Schuchardt "Die Zahn-
Mund- und Kieferheilkunde"
Urban & Schwarzenberg, München-Berlin
1954

- (26) Mischel, W.: Contergan und Gravidität im Tierexperiment
Votr. auf der 34. Tagung d. Dtsch. Gesellschaft für Gynäkologie, Hamburg, 9.-13. Okt. 1962
aus Therap. Briefe v. Grünenthal Jg. 9
Februar 1963
- (27) Müller, W.: Die angeborenen Fehlbildungen der menschlichen Hand
Leipzig: Georg Thieme Verlag 1937
- (28) Nachtsheim, H.: Derzeitiger Stand der Mißbildungsfor-
schung
Der öffentliche Gesundheitsdienst,
25 Jg. 447-465 (1963)
- (29) Otto, H.: Der heutige Stand unserer Kenntnisse
über die Entstehung und Vorkommen
menschlicher Mißbildungen
Med. Klin. 56, 377-380, (1961)
- (30) Parkash, O.: Mißbildungen durch Contergan an *Drosophila melanogaster*
Wien, klin. Wschr. 74, 920-921, (1962)
- (31) Perabo, F.: Zahnärztliche Probleme in der Kinder-
heilkunde
Benno Schwabe Verlag Basel 1951
- (32) Pfeiffer, R.A. u. Nessel, E.: Multiple Congenital Abnormalities
(Correspondence)
Lancet II, 349-350, 1962
- (33) Reichenbach, E. u. Brückl, E.: Kieferorthopädische Klinik und Thera-
pie, Joh. Ambrosius Barth Verlag
Leipzig 1957
- (34) Schellong, G. u. Pfeiffer, R.A.: Mißbildungen im Kopfbereich aus der
Sicht des Kinderarztes
DDZ, Jg. 17, 231-244 (1963)

- (35) Schmid, F., u. Moll, H.: Atlas der normalen und pathologischen Handskelettentwicklung
Springer Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg 1960
- (36) Smithells, R.W.: Thalidomide and Malformations in Liverpool
Lancet I, 1270-1273, (1962)
- (37) Somers, G.F.: Thalidomide and congenital abnormalities
II. Ungarische Konferenz für Therapie und pharmakologische Forschung, Budapest, 2.-7. Okt. 1962
Therap. Briefe v. Grünenthal, Jg. 9
Februar 1963
- (38) Speirs, A.L.: aus Wilbrandt "Die Bedeutung der Thalidomid-Unfälle"
Schweiz. Med. Wschr. 93, 1011-1016, (1963)
- (39) Staemmler, M.: Experimentelle Untersuchungen über die teratogene Wirkung des Thalidomids
Therap. Briefe v. Grünenthal, Jg. 8
August 1962
- (40) Thomas, J.: Thalidomid-Extremitätendysplasien und ihre Begleitmißbildungen
Zbl. Gynäk. 84, 1633-1646, (1962)
- (41) Wegerle, M.: Beitrag zur Häufung von kongenitalen Mißbildungen der Gliedmaßen und ihre mögliche Ätiologie
Med. Klin. 1962, 877-883
- (42) Weicker, M.: aus Wilbrandt "Die Bedeutung der Thalidomid-Unfälle"
Schweiz. Med. Wschr. 93, 1011-1016, (1963)

- (43) Werthemann, A.: 'Die Entwicklungsstörungen der Extremitäten aus Lubarsch, Henke, Rössle "Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie" Springer Verlag, Berlin.Göttingen. Heidelberg 1952
- (44) Wiedemann, H.-R.: Derzeitiges Wissen über Exogenese von Mißbildungen im Sinne von Embryopathien beim Menschen
Med.Welt, 1962, 1343-1349
- (45) Wilbrandt, W.: Die Bedeutung der Thalidomid-Unfälle
Schweiz.med.Wschr. 93, 1011-1016. (1963)
- (46) Zuckerkandl, O.: zitiert nach de J O N G E, "Anatomie der Zähne und des Gebisses" in Häupl, Meyer, Schuchardt, "Die Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde"
Urban & Schwarzenberg, München Berlin
1954

Zum Schluß möchte ich Herrn Professor Dr.med. H.
M A T H I S (Leiter der Chirurgischen Abteilung der
Poliklinik und Klinik für Zahn-, Mund- und Kiefer-
krankheiten der Freien Universität Berlin) für die
Überlassung des Themas und sein großes Interesse, so-
wie seine Mithilfe an der Durchführung der Arbeit dan-
ken.

Herrn Privatdozenten Oberarzt Dr.med.H. C O E T A dan-
ke ich für die Förderung meiner Arbeit durch sein Ent-
gegenkommen, Untersuchungen an Patienten der Dysmelie-
station der Orthopädischen Klinik und Poliklinik der
Freien Universität im Oskar-Helene-Heim in Berlin-Dah-
lem durchführen zu können und für die Überlas ung der
Krankengeschichten.

Herrn Privatdozenten Dr.med.dent. W. H I E L D C H E R
danke ich für seine Hilfe und wichtigen Hinweise auf dem
Gebiet der Röntgentechnik und Röntgendiagnostik.

LEBENS LAUF

Am 23. März 1936 wurde ich in Erfurt als Tochter des Diplomlandwirts Hans Edeling und seiner Ehefrau Anne-liese Edeling geb. Mennig geboren.

Meine Jugend verbrachte ich in Greußen/Thür., wo ich die Volksschule besuchte und dann im Juni 1955 an der dortigen Oberschule mein Abitur bestand.

Von Oktober 1955 bis August 1956 nahm ich in Berlin-Steglitz an einem Sonderlehrgang für Ostabiturienten teil. Die Anerkennung des Reifezeugnisses der sowjetischen Besatzungszone Deutschlands und des sowjetischen Sektors Berlins erhielt ich am 29. August 1956. Im November 1956 bekam ich die Zulassung zum zahnmedizinischen Studium an der Freien Universität Berlin und bestand im Mai 1963 das Staatsexamen.

Zur Zeit bin ich als Assistentin in einer kassenzahnärztlichen Praxis tätig.

